

TÍTOL:

**MORBIDITAT POSTOPERATÒRIA EN PACIENTS INTERVINGUTS D'UN
ADENOMA HIPOFISARI: COMPARACIÓ DELS TUMORS NO
FUNCIONANTS I DELS SECRETORS D'HORMONA DE CREIXEMENT I
CORTICOTROPA**

Treball de recerca: convocatòria juny 2010

Departament de Medicina / Universitat Autònoma de Barcelona

Autor: Anna Aulinas Masó

Directora: Susan Webb Youdale

Annex 1
CERTIFICAT DEL DIRECTOR O CO-DIRECTOR DEL TREBALL
DE RECERCA

Dra. Susan Webb Youdale, Professora Titular del Departament de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona,

FA CONSTAR,

que el treball titulat **"Morbilitat postoperatòria en pacients intervinguts d'un adenoma hipofisari: comparació dels tumors no funcionants i dels secretors d'hormona de creixement i corticotropa"** ha estat realitzat sota la meua direcció per la llicenciada **Anna Aulinas Masó**, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball d'investigació de 12 crèdits, dins el programa de doctorat en Medicina Interna/Diagnòstic per la Imatge (curs 2009-2010), a la convocatòria de juny.

Barcelona, de dos mil deu.

ÍNDEX

RESUM.....	4
INTRODUCCIÓ.....	5
MATERIAL I MÈTODES	7
ANÀLISIS ESTADÍSTIC.....	10
RESULTATS	11
DISCUSSIÓ.....	16
CONCLUSIONS	19
BIBLIOGRAFIA CONSULTADA.....	20
ANNEX 1:.....	22
TAULES.....	22
GRÀFIQUES.....	24

RESUM

La neurocirurgia és el tractament definitiu més utilitzat pels tumors hipofisaris.

Objectiu: valorar les complicacions postquirúrgiques immediates(1º mes) i durant el 1º any dels adenomes hipofisaris secretors de GH, ACTH i no funcionants(NF) operats des del 2001.

Metodologia: estudi observacional restrospectiu de 94 pacients (39H, 55D) amb edat a la cirurgia de $46,9 \pm 15,5$ anys, intervinguts pels 2 mateixos neurocirurgians.

Resultats: 40 pacients tenen alguna complicació immediata(42,5% dels NF, 37% GH i 48,5% ACTH) sense diferències en la freqüència de complicacions entre els 3 grups. Les complicacions més freqüents són: diabetis insípida transitòria(23,4%), fístula LCR(6,7%), sinusitis i meningitis(2,2%). Els secretors d'ACTH tenen una tendència a tenir més DI transitòria i sinusitis respecte els NF($p=0,071$), mentre que els NF tendeixen a presentar més fístules LCR, meningitis i convulsions($p=0,08$). En els GH, existeix major incidència de fístules LCR comparat amb els ACTH($p<0,05$), sense diferències amb els NF.

10 pacients tenen complicacions al 1º any postquirúrgic(7,5% dels NF, 11,1% GH i 14,8% ACTH), destacant major incidència d'artromiàlgies i síndrome del túnel carpià en els ACTH comparat amb els altres 2 grups ($p<0,05$).

Les variables més importants quan fem una predicció d'aparició de complicacions són: tipus de cirurgia utilitzada (més a craniotomies que als abordatges transesfenoidals) i presència d'extensió extraselar tumoral, sense ser significatiu($p=0,091$).

Conclusions: malgrat que els tumors d'ACTH són majoritàriament microdenomes(77,7%), i es presenten en pacients més joves, tendeixen a associar-se a major nombre de complicacions immediates i durant el primer any en comparació amb els NF i GH(97,5%, 81,4% macroadenomes respectivament).

INTRODUCCIÓ

Els adenomes pituitaris són neoplàsies benignes amb considerable morbiditat degut a l'efecte massa, a la hipersecreció hormonal, a la insuficiència pituitària, al tractament rebut o per la coexistència de varis d'aquests factors. En el cas dels tumors no funcionants aquesta morbiditat és causada majoritàriament per l'efecte massa (dèficit visual i pituitari), mentre que en el cas dels tumors funcionants la morbiditat és causada principalment per la hipersecreció hormonal, ja sigui per l'excés de cortisol produït per una excessiva producció d'adrenocorticotropa (ACTH) en la malaltia de Cushing o per l'excés d'hormona de creixement (GH) en l'acromegàlia. En el cas de la malaltia de Cushing l'excés de cortisol pot causar una obesitat central, hipertensió, resistència a la insulina, diabetis mellitus, osteoporosis i un augment del risc cardiovascular inclús després de la curació de la malaltia (5, 9, 10, 12). Similar passa en l'acromegàlia on aquests pacients manifesten amb més freqüència diversos components de la síndrome metabòlica, una pitjor evolució en el cas de presentar neoplàsies i un augment de la morbi-mortalitat malgrat haver-se curat de la malaltia(1,20, 21).

El tractament òptim d'aquests tumors requereix aconseguir una normalització hormonal, eliminació de l'efecte massa, recuperar l'hipopituitarisme en cas que es presenti, preservar al màxim la glàndula hipofisària i evitar les complicacions posteriors al tractament.

El tractament dels adenomes hipofisaris inclou tractament mèdic, quirúrgic i radioteràpic. Amb el tractament mèdic es pot inhibir la hipersecreció hormonal, així, en l'acromegàlia s'utilitzen als anàlegs de la somatostatina(8) i antagonistes del receptor de GH; en la malaltia de Cushing es pot inhibir l'hipercortisolisme amb metopirona o ketokonazole (inhibeixen diferents passos en la via biosintètica de cortisol a nivell suprarrenal)(7). En cas de tenir hiperprolactinèmia, ja sigui per un prolactinoma o bé per la compressió de la tija hipofisària, es poden utilitzar fàrmacs dopaminèrgics, no només per frenar la producció hormonal, sinó que també pot ser d'ajuda per disminuir el tamany del tumor. Malgrat tot, cap d'aquests tractaments són definitius, de manera que en suprimir el tractament l'excés hormonal torna a aparèixer. En els adenomes hipofisaris no funcionants no hi cap tractament mèdic eficaç, per això, la neurocirurgia acaba sent una de les principals opcions terapèutiques pels pacients portadors d'adenoma hipofisari. És de vital importància, saber seleccionar quin és el millor tractament inicial en cada cas (dependrà de la naturalesa del tumor, edat, sexe, tractaments previs...,) i evitar així el màxim les complicacions posteriors.

Avui en dia, s'ha demostrat que la cirurgia transesfenoidal és efectiva, segura, amb baixa mortalitat i amb poques complicacions sobretot en els centres on hi ha neurocirurgians experienciats i un equip multidisciplinar (endocrinòleg, neuroradiòleg, patòleg, radioterapeuta) que treballen conjuntament pel tractament d'aquestes malalties (4,16,17).

Tant l'acromegàlia com la malaltia de Cushing s'associa amb més morbiditat i mortalitat (a llarg termini) que la població general. No se sap clarament si aquest augment de la morbi-mortalitat és únicament pel tumor i el seu tractament en general, o bé, que l'exposició prèvia a un excés hormonal durant temps hi tingui un paper clau i que afecti principalment -encara que no de manera exclusiva (6, 20, 21)- al sistema cardiovascular. Aquesta última circumstància no es dona als adenomes no secretors(1).

De totes maneres, es sap poc sobre les complicacions en el postoperatori immediat i si existeixen diferències entre els diferents tipus de tumors i el tipus de complicacions que tenen lloc; sobretot, tenint en

compte la baixa incidència d'aquestes malalties que fa difícil obtenir sèries llargues que permetin analitzar a fons aquest tema. Donat que existeixen pocs estudis amb un número suficient de casos com per a ser informatius (11), ens sembla interessant la revisió de casuístiques en centres amb experiència i que disposen de dades de seguiment, fet que permetria conèixer la morbiditat específica d'aquests pacients i poder establir així mesures profilàctiques.

Per això, avaluem els pacients intervinguts els últims 8 anys al nostre hospital comparant les complicacions immediates postquirúrgiques i durant el primer any del postoperatori dels adenomes no secretors i els funcionants (productors de GH i ACTH), amb l'objectiu d'esbrinar si hi ha diferències en la freqüència i el tipus de complicacions entre els tres grups de pacients.

MATERIAL I MÈTODES

Es realitza un estudi observacional retrospectiu revisant les històries clíniques de 94 pacients intervinguts d'un tumor hipofisari entre 2002 i 2009 pels mateixos dos neurocirurgians i que s'ha fet el seguiment postquirúrgic al nostre centre. Els pacients dels quals s'ha perdut el seguiment abans de finalitzar el primer any després de la cirurgia s'han exclòs de l'estudi, i també s'han exclòs els tumors que no fossin no funcionants, acromegàlies o malalties de Cushing, fonamentalment els prolactinomes i 2 gonadotropinomes. 39 dels pacients avaluats són homes i 55 són dones (41,5% i 58,5% respectivament) amb una edat mitjana a la cirurgia (la primera cirurgia) de $46,9 \pm 5,5$ anys (rang 13-79 anys) i un seguiment mitjà postquirúrgic fins el 2009 de $4,6 \pm 2,9$ anys.

Es recull informació de les següents variables:

1.- Informació general del pacient:

- Antecedents personals (al·lèrgies, hàbits tòxics, història menstrual, dades antropomètriques...)
- Antecedents patològics (hipertensió, dislipèmia, diabetis, cardiopatia isquèmica, síndrome apnea obstructiva del son, malaltia vascular cerebral o perifèrica, hepatopatia, síndrome ansiós-depressiu, obesitat i altres antecedents patològics). Així com, recollida d'altres possibles antecedents endocrinològics (alteracions de la funció tiroïdal primàries, goll multinodular, hiperparatiroidisme...).
- El tractament mèdic habitual (antihipertensius, hipolipemians, antiagregants, insulina...,)

2.- Informació sobre les variables relacionades amb la patologia hipofisària i el tractament realitzat:

- El motiu inicial de consulta (dèficit visual, disminució de la líbido i impotència, cefalea, apoplexia, símptomes d'hipersecreció o hiposecreció hormonal, galactorrea, amenorrea...) o bé si es tracta d'una troballa casual.
- Data del diagnòstic del tumor, basada en la data en la que es té la confirmació tant clínica, bioquímica com radiològica, i no en el moment que el pacient refereix tenir els primers símptomes.
- Característiques de la lesió hipofisària:
 - El tipus secretor del tumor, sempre en funció de la clínica, els paràmetres bioquímics i l'anatomia patològica de la peça quirúrgica (no funcionant, productors de prolactina, hormona somatotropa, corticotropa, gonadotropines, tiotropina o bé mixtes)
 - Mida del tumor (microadenoma <1 cm., macroadenoma >1 cm. o no visible) i extensió tumoral habitualment descrita per imatge (no extensió, intra, supra o infraselar, lateral dret o esquerra, invasió dels sins cavernosos, posterior, infiltració ossia o a clivus...)
 - Existència o no d'afectació quiasmàtica avaluada tant per imatge (no afectació, desplaçament o compressió de quiasma) com per campimetria en els casos disponibles (normal, quadrantanòpsia dreta, esquerra o bilateral, hemianòpsia bitemporal, amaurosis, existència escotomes paracentrals...)
- Proves d'imatge realitzades (ressonància magnètica, TAC cranial o abdominal, angiografia o altres exploracions)

-Avaluació hormonal prèvia a la cirurgia: dèficits horminals (si estan o no substituïts) o hipersecreció hormonal

-Tractament administrat:

-Tractament mèdic específic del tumor previ a la cirurgia (anàlegs de somatostatina, agonistes dopaminèrgics, metopirona i/o ketoconazol, tractament hormonal substitutiu...)

-Informació de la cirurgia realitzada:

-Edat del pacient al moment de la cirurgia i de la segona cirurgia si es dona el cas.

-Tipus de cirurgia (abordatge transesfenoidal, craniotomia o mixt, altres tipus de cirurgies), data de la cirurgia, número d'intervencions.

-Impressió del neurocirurgià en l'acte quirúrgic, revisant les "fulles" quirúrgiques (aspecte invasiu del tumor, extirpació macroscòpica total, visualització clara de l'adenoma, sortida de líquid cefalorraquidi, sagnat abundant o altres impressions observades)

-Radioteràpia hipofisària:

-Data d'inici i fi del tractament.

-Dosis utilitzada

-Tipus de tècnica utilitzada: radioteràpia externa, convencional, estereotàxica fraccionada o gamma Knife.

-Dèficits horminals post radioteràpia en els casos que es tingui un seguiment més llarg i data d'aparició del dèficit.

3.- Seguiment postquirúrgic:

-Anatomia patològica de la peça quirúrgica:

-Tipus d'adenoma observat (basòfil, eosinòfil, cromòfob, acidòfil, no especificat....) o no visualització de l'adenoma sinó que únicament teixit hipofisari normal.

-Aspecte histològic invasiu.

-Tipus d'immunohistoquímica observada i intensitat de la mateixa (per prolactina, per corticotropina, per gonadotropines, somatotropina, tiotropina o altres tipus immunohistoquímiques com Ki-67, sinaptofisina, cromogranina...)

-Temps de seguiment després de la cirurgia

-Dèficits horminals postcirurgia, tant en el postoperatori immediat, avaluat entre el primer i segon mes després de la cirurgia; com durant el seu seguiment al pas dels anys. Així com, recollida d'informació sobre si el dèficit està substituït, si es tracta d'un dèficit hormonal transitori o permanent.

-Evolució hormonal postcirurgia dels tumors secretors (malaltia de Cushing i acromegàlies): curació, persistència de la secreció, recidiva amb els anys després de curació o no conegut en els casos que s'hagi perdut el seguiment després del primer any postcirurgia.

-Evolució radiològica postcirurgia (persistència de restes tumorals, tumor no visible, recidiva amb els anys o desconegut)

-Campimetria després de la cirurgia (recollint informació de les variables descrites anteriorment per la campimetria prèvia a la cirurgia.)

4.- Informació sobre les complicacions postquirúrgiques:

-Complicacions immediates al primer mes després de la cirurgia:

-Tipus de complicació apareguda i freqüència (diabetis insípida transitòria o permanent, rinorràquia transitòria o permanent, fístula de LCR, meningitis, insuficiència suprarrenal...).

-Data d'inici i fi de la complicació

-Complicació durant el primer any posterior a la cirurgia i el número total de complicacions aparegudes.

-Tipus de complicació

-Data d'inici i fi de la complicació

Els criteris de curació o remissió utilitzats són:

-Pels tumors no funcionants: imatge radiològica sense restes de tumors postcirurgia.

-Per les malalties de Cushing: aparició insuficiència suprarrenal postcirurgia (cortisol basal < 100 nmol/l i/o cortisolúria indetectable o cortisol després d'1 mg de dexametasona < 139 nmol/l)

-Per l'acromegàlia: GH < 1 ug/l després de la SOG i IGF-1 normalitzada per edat i sexe.

ANÀLISIS ESTADÍSTIC

Per a l'anàlisi estadístic s'utilitza el programa SPSS 18.0 per a Windows.

Inicialment es fa una anàlisi descriptiva de totes les variables recollides com a control de qualitat de la base de dades per tal de buscar valors perduts, anòmals..., i d'aquesta manera es comprova que la base de dades recollida és vàlida i per tant confirmem la fiabilitat en l'entrada d'aquestes dades.

Les variables quantitatives s'expressen com la mitjana i la desviació estàndar (distribució normal) o mediana i rang (distribució no normal) i les variables qualitatives s'expressen en percentatges.

Per a fer les comparacions entre els diferents grups de pacients segons el tipus secretor s'utilitza:

-Per a l'anàlisi de les variables quantitatives la t de Student (si es comparen únicament 2 grups de pacients) o la el test d'ANOVA d'un factor (si es comparen >2 grups de pacients). En cas d'utilitzar el test d'ANOVA i obtenir resultats que mostrin diferències estadísticament significatives, seguidament es fa un test posthoc (Test de Tukey) per analitzar més a fons les comparacions de les diferents variables entre si i interpretar de manera més acurada els resultats (comparant 2 a 2 els grups).

-Per a les variables qualitatives, s'utilitza el test de Xi-Quadrat o bé el Test Exacte de Fisher (sempre que la taula de contingència sigui 2x2 o bé si en aplicar el test de la Xi-Quadrat s'obtinguin freqüències esperades inferiors a 5 amb diferències estadísticament significatives; per tal de validar els resultats).

Per tal de trobar possibles predictors d'aparició de més o menys complicacions (variable depenent: complicacions al 1º mes), utilitzem la regressió logística binària amb el mètode de màxima verosímilitud pas a pas (forward step)

La significació estadística es considera amb una $p < 0.05$ bilateral.

RESULTATS

Al fer l'anàlisi descriptiva inicial, obtenim els següents resultats (Taula1):

S'avaluen 94 pacients, dels quals 39 són homes i 55 dones (41,5% i 58,5% respectivament), amb una edat mitja a la primera cirurgia de $46,9 \pm 15,5$ anys (rang 13-79).

Temps mitjà de seguiment en el postoperatori fins el 2009 és de $4,6 \pm 2,9$ anys.

Dels 94 pacients:

- 40 tenen un adenoma no funcionant (42,6%), amb una edat mitja a la cirurgia de $52,4 \pm 15,1$ anys.

- 27 acromegàlies (28,7%) amb una edat mitja de $45,6 \pm 13,7$ anys.

- 27 malalties de Cushing (28,7%) amb una edat mitja de $40,1 \pm 15,3$ anys.

La diferència d'edat entre els 3 grups de pacients és estadísticament significativa ($p < 0,05$), tot i que al fer la prova post hoc (Test Tukey), s'observa que és així entre els pacients amb tumors NF respecte els secretors d'ACTH, però l'edat dels acromegàlics no difereix de manera significativa amb els altres 2 grups.

També s'analitza si existeixen diferències en quan als antecedents patològics i altres endocrinopaties prèviament descrites en els tres grups de pacients (Taula 1). Únicament s'observa que els pacients amb adenomes secretors d'ACTH tenen més incidència d'hipertensió arterial respecte als NF i GH (59,3% vs 20% i 29,6% respectivament) de manera significativa ($p < 0,05$), i una predisposició més elevada a patir SAHOS els pacients acromegàlics sense arribar a la significació ($p = 0,068$). No s'observa cap diferència en quan els hàbits tòxics en els tres grups de pacients, ni tampoc en l'afectació d'alguna altra endocrinopatia (Taula 1).

Els motius de consulta més freqüents, tal i com és d'esperar, en els tipus secretors (acromegàlia i malaltia de Cushing), són els símptomes causats per la hiperproducció hormonal (hormona de creixement i corticotropa respectivament) (Taula 2). Al marge de la secreció hormonal, els motius de consulta més freqüents de manera global en els tres grups són: cefalea i dèficits visuals (21,3% en ambdós casos), disminució de la líbido, impotència o símptomes de hiposecreció hormonal (10,6%), galactorrea i amenorrea (9,6%) i altres presentacions menys freqüents apoplexia i acúfens ($< 2\%$), tal i com mostra la taula 2. A destacar que un 11% dels pacients fou una troballa casual, sense simptomatologia prèvia. Al comparar si hi ha diferències entre els tres grups secretors, només s'observa que els pacients amb adenomes no funcionants tenen més dèficits visuals i cefalea previ a la cirurgia comparat amb els altres 2 grups, de manera estadísticament significativa ($p < 0,001$), segurament relacionat amb un tamany més gran del tumor.

El 71,3% ($n=63$) dels tumors intervinguts són macroadenomes, el 24,5% ($n=23$) són microadenomes i el 4,2% ($n=4$) no són visibles ni radiològicament ni visualitzats pel cirurgià (es tracta de 4 casos, on tots ells són malalties de Cushing de les quals ha estat necessari el cateterisme de sins petrosos per localitzar el tumor). S'observen diferències estadísticament significatives en la mida del tumor segons el tipus secretor, major quantitat de macroadenomes en els tumors no funcionants respecte els altres grups secretors. Quan fem una subanàlisi (una anàlisi exploratòria) comparant únicament les acromegàlies amb les malalties de Cushing, s'objectiva major nombre de macroadenomes en els GH que els ACTH, essent aquesta diferència també estadísticament significativa (81,5% macroadenomes vs 22,2%, $p < 0,001$), tal com es veu a la gràfica

1 (Gràfica 1).

El 73,4% (n=69) dels pacients amb macroadenomes hipofisaris, presenten algun tipus d'extensió tumoral extraselar, essent la més freqüent l'extensió supraselar (38,3%), seguides en menor freqüència per l'extensió infraselar (17%), a sins cavernosos (17%) i lateral dreta (17%), i altres més minoritàries (<5% dels casos), l'extensió posterior, la infiltració òssia i a clivus. A tenir en compte que varis d'aquests pacients presenten més d'un tipus d'extensió extraselar. L'extensió tumoral extraselar és més freqüent en els tumors NF de manera estadísticament significativa respecte GH i ACTH (53,6% vs 31,0% i 14,5%, $p < 0,001$), segurament perquè la gran majoria són macroadenomes.

En quan a l'afectació quiasmàtica dels pacients s'observa que un 40,4% (n=37) presenta algun tipus d'afectació: desplaçament del quiasma (27%, n=10), compressió quiasmàtica (73%, n=27), observant-se major nombre d'afectacions quiasmàtiques en els tumors NF de manera estadísticament significativa ($p < 0,05$).

En quan el tipus de cirurgia utilitzada en el primer acte quirúrgic, es realitza adenomectomia transesfenoidal en el 94,7% (n=89), craneotomia en el 4,3% (n=4) i en un pacient es va realitzar suprarrenalectomia bilateral d'inici i posteriorment adenomectomia transesfenoidal. Una segona cirurgia fou necessària en 16 pacients (22%), realitzant-se adenomectomia transesfenoidal en el 62,5% (n=10) i craniotomia en 31,25% (n=5) i suprarrenalectomia bilateral en un únic pacient. El 100% de les craniotomies (4 en la primera cirurgia i 5 en segona cirurgia) es van realitzar en pacients amb tumors no funcionants, tots ells macroadenomes.

Al analitzar la informació recollida de les fulles de l'acte quirúrgic, veiem que les impressions dels neurocirurgians són: aspecte invasiu tumoral en el 14,9% dels casos, exèresis macroscòpica total del tumor en un 72,3%, visualització clara de l'adenoma en un 78,7% dels casos, sortida de LCR en 28,7% (en la majoria dels casos es soluciona sense problemes amb grassa pública) i sagnat actiu en el moment de la cirurgia en un 29,8% dels pacients (en tots els casos controlada amb hemostàsia local). Entrant amb més detall, reflexat la gràfica 2, veiem que l'aspecte invasiu tumoral, s'observa més freqüentment en els tumors NF respecte les malalties de Cushing (35% vs 4,3% ACTH, $p < 0,01$), mentre que respecte a les acromegàlies existeix una tendència, però sense arribar a la significació estadística (35% vs 12,5% GH $p = 0,068$). Fent referència a la impressió d'exèresis total complerta del tumor, aquesta passa amb més freqüència en els tumors productors, tot i que únicament aquesta diferència és significativa entre els tumors productors d'ACTH comparats amb els NF (95% ACTH vs 70% NF, $p < 0,05$) (gràfica 2). A tenir en compte però, que en 10 pacients no ha estat possible aconseguir la informació sobre les impressions neuroquirúrgiques (per no existir aquesta informació a la història clínica).

Per avaluar l'èxit terapèutic aconseguit, s'avaluà:

-Mitjançant RM en el cas dels tumors no funcionants, veiem que el 61% (n=24) dels casos segueixen havent-hi restes tumorals, en un 28% no s'observen restes i en un 10% dels pacients (n=4) s'observa recidiva radiològica durant el seguiment. S'aconsegueixen taxes de normalització radiològica més elevades (que no necessàriament suposa curació) en els tumors secretors de manera estadísticament significativa (61% GH i 77,2% ACTH comparat amb el 28% dels NF; $p < 0,05$).

-Mitjançant evolució hormonal postcirurgia en els casos dels tumors funcionants, s'observa que si bé inicialment en les malalties de Cushing s'aconsegueixen taxes més elevades de curació (64% vs 51,9%),

amb el pas del temps hi ha una tendència a més recidives (12% vs 3,7%) respecte els acromegàlics, de totes maneres aquestes diferències no arriben a la significació estadística ($p=0,066$).

Finalment, l'anàlisi de les complicacions immediates (<1mes postcirurgia) i durant el primer any del postoperatori, mostren que 40 pacients (42,6%) han tingut alguna complicació durant el primer mes (varis pacients han tingut més d'una complicació immediata) dels quals 26 són dones i 14 homes sense que hi hagi diferències estadísticament significatives ni referent als seus antecedents patològics, ni amb els hàbits tòxics ni el sexe (veure taula 3). 10 pacients presenten alguna complicació al llarg del primer any, sense haver-hi tampoc diferències significatives amb les característiques basals dels pacients que han tingut complicacions i els que no.

L'edat mitjana dels pacients que han tingut alguna complicació, ja sigui immediata o a llarg del 1º any, és comparable amb els que no n'han tingut cap ($46,2 \pm 15,6$ anys vs $47,4 \pm 15,6$ anys, $p=ns$):

- Anàlisi de les complicacions al primer mes després de la cirurgia (Taula 4):

En la gràfica 3, podem veure que en proporció els pacients amb malaltia de Cushing tenen més complicacions respecte els NF i GH (48,1% vs 42,5% i 37% respectivament) sense que aquesta tendència sigui estadísticament significativa en els tres grups comparats ($p=0,711$).

Les complicacions més freqüents són endocrinològiques, per dèficit hipofisari, on el 50% del NF, el 12% dels GH i el 19% dels ACTH tenen algun dèficit (sigui de l'adenohipòfisis o neurohipòfisis), essent aquesta diferència en els tres grups estadísticament significativa ($p<0,05$) i el 52 % d'aquests dèficits és d'hormona antidiurètica.

Per tant, tal i com queda reflexat a la taula 4, es pot dir que la complicació més freqüent observada és la diabetis insípida transitòria en 22 pacients (23,4%) essent definitiva en 4 pacients (4,3%) seguida de la fístula de LCR en el 7,4% dels casos. 3 pacients han presentat neumoencèfal i sinusitis. Altres complicacions que han tingut lloc en 2 pacients són: rinorrea transitòria, meningitis, convulsions, hiponatrèmia greu (per excés de tractament amb hormona antidiurètica) i pneumotòrax; a més, una insuficiència suprarrenal aguda, un accident vascular cerebral isquèmic, un hematoma subocular, una hidrocefàlia, un tromboembolisme pulmonar, una paràlisi facial i una epistaxis massiva han tingut lloc en només una ocasió. Al primer mes hi ha agut un èxitus (0,01% dels pacients). En els casos on es preveia un abordatge endonasal dificultós (per les característiques anatòmiques del pacient), s'ha intervingut juntament amb l'otorrinolaringòleg, per tal d'aconseguir arribar al terra de la cadira turca sense complicacions.

Tot i que s'observa una tendència a què els macroadenomes tenen més complicacions que els microadenomes (44,8% vs 39,1% respectivament), aquestes diferències no són significatives (taula 3).

El 100% ($n=4$) dels pacients intervinguts per craneotomia han tingut alguna complicació immediata, en canvi en l'adenomectomia transesfenoidal hi ha agut alguna complicació en el 39,3% dels pacients ($p < 0,05$).

No s'observen diferències estadísticament significatives entre el tamany i extensió tumoral, l'afectació quiasmàtica i les impressions neuroquirúrgiques (l'exèresis total té una tendència clara, $p=0,032$) en quan a l'existència o no de complicacions al 1º mes.

Davant d'aquests resultats i amb la finalitat d'analitzar més a fons el tema, es realitza un anàlisi exploratori

i esbrinar així, si hi ha diferències entre els diferents grups secretors entre sí (NF vs ACTH, NF vs GH i ACTH vs GH)(Taula 4).

Al comparar els tumors no funcionats amb les malalties de Cushing, no s'observen diferències estadísticament significatives entre els dos grups en quan al nombre de complicacions que han tingut lloc ni amb el tipus de complicació, però sí una clara tendència a tenir més diabetis insípida (37% vs 17%, $p=0,071$) i més sinusitis (7,4% vs 0%, $p=0,08$) a la malaltia de Cushing, sense que aquesta diferència sigui significativa.

Quan es comparen els tumors no funcionants amb les acromegàlies no es troben diferències entre els 2 grups en quan a l'aparició i el tipus de complicacions (immediates).

Al comparar els 2 tipus de tumors productors entre si GH vs ACTH, tampoc es troben diferències estadísticament significatives en quan al número i tipus de complicacions. S'observa una tendència clara a tenir més artromiàlgies i síndrome del túnel carpià als ACTH respecte els GH (7,4% vs 0%, $p=0,10$) i diabetis insípida transitòria (37% vs 18%, $p=0,129$) sense que aquestes diferències siguin significatives. Tots aquests resultats queden resumits a la taula 4.

2.- Complicacions durant el primer any després de la cirurgia:

S'observen un total de 10 (10,6%) pacients amb complicacions: 3 fístules de LCR i 3 pacients amb sinusopatia aguditzada, 2 pacients amb síndrome febril d'almenys 2 mesos d'evolució, 2 episodis de síndrome de túnel carpià agut bilateral, artromiàlgies i hidrocefàlia, i menys freqüent encara, 1 pacient amb anòsmia i un accident vascular cerebral cardioembòlic. No s'observen diferències significatives en quan el número de complicacions segons el tipus secretor. Veiem una tendència clara a presentar més fístula de LCR els NF vs els ACTH (14,8% vs 0%, $p=0,055$), probablement relacionat amb el tamany del tumor, sense que aquestes diferències siguin significatives.

S'observa que els pacients amb Cushing tenen més síndrome del túnel carpià agut bilateral (7,4% vs 0%, $p<0,05$) i artromiàlgies (7,4% vs 0%, $p<0,05$) que els tumors no funcionants. Però no s'observen diferències en les altres complicacions trobades entre els 2 grups (hidrocefàlia, fístula de LCR, convulsions, accident vascular cerebral...,). (gràfica 4).

Quan es comparen els tumors no funcionants amb les acromegàlies no es troben diferències en quan a l'aparició i el tipus de complicacions al llarg del primer any.

Finalment, per tal de veure o predir si hi ha alguna variable o combinació de variables que ens puguin explicar que hi hagi més o menys complicacions postoperatòries (a part de les anàlisis bivariants descrites fins el moment), es realitza una anàlisis multivariant mitjançant la regressió logística. S'utilitzen aquelles variables que ens semblen rellevants o han mostrat tenir o quasi tenir una diferència estadísticament significativa en les anàlisis bivariants: hipertensió arterial, SAHOS, tabac, extensió tumoral, tipus de cirurgia, impressió neuroquirúrgica (aspecte invasiu i exèresis tumoral), evolució radiològica i hormonal i tamany del tumor.

No es troba cap variable que de manera significativa millori la predicció (respecte l'aconseguida amb l'anàlisi bivariant). És probable que els valors perduts ("missing values") tinguin un paper important en fer que aquests resultats no siguin del tot decisius. S'observa que les variables més importants podrien ser el tipus

de cirurgia utilitzada i la no extensió del tumor. I també, que l'exèresis tumoral total podria tenir una tendència a la hora de predir l'aparició o no de complicacions, però sense que aquesta tendència sigui significativa.

DISCUSSIÓ

Afortunadament, durant al primer any postquirúrgic de la cirurgia hipofisària, les complicacions observades són baixes. Tot i així, la monitorització és necessària en el postoperatori per una quantitat d'alteracions que solen ser específiques d'aquest tipus de cirurgia (3). Aquestes complicacions poden estar relacionades amb una mala indicació de la cirurgia, el antecedents patològics del pacient, la dificultat de la tècnica quirúrgica, i relacions anatòmiques de la zona hipofisària, la naturalesa i extensió del tumor, l'experiència del neurocirurgià...

Aquestes alteracions es divideixen majoritàriament en tempranes o immediates i tardanes. Les tempranes requereixen monitorització de l'adeno i neurohipòfisis, i de les complicacions pròpiament quirúrgiques. Fer un seguiment del cortisol, del balanç hídric i electrolític en la primera setmana postcirurgia, és vital, sobretot donada l'elevada incidència de diabetis insípida transitòria.

Comparar els resultats publicats a la literatura de centres experienciats, no sempre és fàcil degut a la gran variabilitat de criteris de remissió, tamanyos tumorals i poques referències en algunes sèries del control postoperatori, mortalitat i complicacions immediates (en la majoria dels estudis només es fa referència a la diabetis insípida). Nosaltres analitzem les complicacions en el postoperatori immediat en la nostra sèrie de 94 pacients intervinguts pels 2 mateixos neurocirurgians amb una experiència de quasi 30 anys (corresponent a unes 500 intervencions realitzades).

La nostra sèrie no difereix de manera significativa en quan a l'edat al moment de la cirurgia (dels diferents tipus tumorals) i les característiques basals dels pacients respecte altres sèries (1, 4), essent els pacients portadors de tumors productors d'ACTH més joves a l'edat de la cirurgia de manera significativa respecte els portadors de tumors no funcionats. Tot i l'edat més jove i un tamany tumoral significativament inferior, s'observen un major nombre de complicacions immediates (48,1% ACTH, 42,5% NF i 37% GH, $p=ns$) i al llarg del primer any postquirúrgic ($p<0,05$) en les malalties de Cushing, sense que aquests pacients tinguin característiques basals (antecedents patològics, hàbits tòxics...) diferents dels altres grups, exceptuant l'antecedent previ d'hipertensió arterial, on els pacients amb malaltia de Cushing, malgrat ésser més joves són més hipertensos (ACTH 59,3% vs 20% NF i 29,6% GH, $p<0,01$). Això fa pensar que l'exposició a un hipercortisolisme previ al diagnòstic pot ser un factor determinant d'aquestes complicacions (i també d'aquesta hipertensió més prevalent en les malalties de Cushing).

La complicació més freqüentment observada, tal i com era d'esperar tenint en compte les altres sèries, és la diabetis insípida, en un 23,4% dels pacients, i únicament en un 4,3% dels pacients aquesta és definitiva. Els estudis refereixen taxes de diabetis insípida molt variables, alguns superiors a les nostres en el postoperatori immediat 34% vs 23,4% (13), altres inferiors 17,8% vs 23,4 (16). Quasi la meitat d'aquestes diabetis insípides han tingut lloc en pacients amb malaltia de Cushing, un fet ja descrit per alguns autors i no molt conegut el seu mecanisme (15). Es pensa que pot ser degut a una manipulació intraquirúrgica més duradera, ja que la majoria de les malalties de Cushing són microadenomes (77% en la nostra sèrie) i la seva visualització clara és més difícil. A les 48 hores després de la cirurgia, la gran majoria de la diabetis insípides ja estan resoltes, només 4 (4,3%) pacients del nostre estudi tindran una diabetis insípida definitiva. La segona complicació més freqüentment observada és la fístula de LCR en un 7,4% dels casos al primer mes i en un 3,2% al llarg del primer any; similar a altres sèries (4%)(16). Tot i que és una complicació poc

freqüent, aquesta pot ser important, i està relacionada habitualment amb el tamany de l'adenoma, quasi totes han tingut lloc en tumors no funcionants (el 97% són macroadenomes). Només 2 de les 8 fístules de LCR observades han requerit una segona intervenció, les altres s'han tancat per si soles. En tots els casos on el neurocirurgià ha visualitzat macroscòpicament sortida de LCR (28,7% de les intervencions realitzades), s'ha fet una taponament amb greix púbic i Surgicel, intentant evitar d'aquesta manera l'aparició de fístula; una tècnica utilitzada des de fa temps i de manera àmplia en altres centres (16, 18, 19).

Les altres complicacions immediates observades han estat minoritàries (rinorrea transitòria, insuficiència suprarrenal aguda, meningitis, hidrocefàlia, neumoencèfal, sinusitis, convulsions); no s'han trobat sèries grans on s'hagin reportat alguna d'aquestes complicacions, ja sigui perquè no hi han tingut lloc o bé no han estat analitzades. Probablement, el treball de Ciric et al.(16), és un dels pocs que fa referència a altres complicacions minoritàries que tenen lloc en un 1-2% dels pacients, similar als nostres resultats. A destacar que la majoria d'aquestes complicacions són transitòries i s'han resolt amb pocs dies.

Comptem amb un únic èxit (corresponent 1,1%) d'un pacient portador d'un macroadenoma invasiu intervingut en 2 ocasions per craniotomia amb una edat a la primera cirurgia de 71 anys; per tant comptem amb 0% de mortalitat en els pacients intervinguts per adenomectomia transesfenoidal. La majoria de les sèries reporten una taxa de mortalitat amb aquesta tècnica quirúrgica < 1% (1, 14, 16).

Respecte a les complicacions tardanes fem una observació no descrita fins ara a la literatura, on veiem que les pacients amb malaltia de Cushing tenen una major incidència de síndrome de túnel carpià (STC) agut bilateral respecte els NF (n=2 vs n=0, p<0,05); aquests 2 pacients van requerir intervenció quirúrgica urgent del túnel carpià per evitar danys neurològics irreversibles (del nervi mediana). També, s'observa una major incidència d'artromiàlgies en els tumors productors d'ACTH respecte els no funcionants (n=2 vs n=0, p<0,05), sense trobar diferències significatives amb les acromegàlies. Aquesta major incidència de STC i artromiàlgies en la Malaltia de Cushing, molt probablement és deguda a una disminució corticoidea brusca produïda en el moment postquirúrgic (al eliminar el tumor productor d'ACTH), fet que comporta una reaparició (o un nou brot) de les malalties inflamatòries que degut a l'excés de cortisol romanien controlades i asimptomàtiques per l'efecte antiinflamatori que aquest produïa en quantitats elevades en plasma.

S'intenta buscar possibles causes o predictors de l'aparició de més complicacions immediates, tal com s'ha descrit en varis estudis: tamany del tumor i data de la cirurgia (4), expansió tumoral extraselar i fístula de LCR (15). Per a l'anàlisi predictiu es realitza una regressió logística, utilitzant aquelles variables que al llarg de l'estudi ens han semblat rellevants o bé han mostrat tenir o quasi tenir alguna diferència estadísticament significativa. No trobem cap factor o variable que sigui de manera significativa predictor d'aparició o no de complicacions molt probablement pel baix tamany mostrat i sobretot per les poques complicacions observades. De totes maneres, s'observa que l'existència d'extensió extraselar i el tipus de cirurgia són les variables que poden tenir el paper més important alhora de predir possibles complicacions i per tant un pitjor pronòstic. Igual que en altres estudis, tampoc es troba correlació entre el número i tipus de complicació amb l'edat, al moment de la cirurgia, el tipus secretor i el sexe (4). A destacar que en la nostra sèrie el 100% dels casos intervinguts de craniotomia (n=4), han presentat alguna complicació. Únicament s'ha utilitzat aquesta tècnica en macroadenomes gegants, molt invasius i amb impossibilitat de fer una ressecció acceptable per via transesfenoidal.

Segurament a part de fer un diagnòstic de la malaltia més temprà, les millors tecnològiques i l'experiència

dels nostres neurocirurgians és clau (quasi 30 anys d'intervencions) (4). A dir que, el tractament mèdic es pot aplicar quasi a tothom amb similars efectes adversos, però la IQ és altament variable depenent de l'experiència del neurocirurgià, del tipus de tumor i del tipus de cirurgia utilitzada. D'aquí la importància de fer un diagnòstic temprà d'aquestes malalties que ens permeti utilitzar en la gran majoria de casos la via transesfenoidal, per minimitzar en la mesura del possible les complicacions immediates.

CONCLUSIONS

Tot i que l'ATE té poques complicacions, la monitorització és necessària en el postoperatori per una quantitat d'alteracions que solen ser específiques de la cirurgia.

El 48% de les malalties de Cushing, el 42,5% dels tumors no funcionants i el 37% de les acromegàlies intervingudes, presenten complicacions en el mes següent a la cirurgia sense haver-hi diferències significatives en quan a les freqüències en els tres grups analitzats.

Malgrat que els pacients afectes de malaltia de Cushing són més joves i en la seva majoria són portadors de microadenomes (77%), s'associen a un número més elevat de complicacions postoperatòries durant el primer any (síndrome del túnel carpià i artromiàlgies, $p<0,05$), i una tendència a tenir més complicacions immediates (durant el primer mes), en comparació amb els no funcionants i acromegàlics (97% i 81% són macroadenomes, respectivament).

Durant el primer mes hi ha una tendència a que els adenomes secretors d'ACTH presentin més diabetis insípida transitòria ($p=0,07$ vs NF), sinusitis ($p=0,08$ vs NF) i els secretors de GH més fístula de LCR ($p=0,055$ vs ACTH).

En quan a la impressió neuroquirúrgica durant la intervenció, els adenomes no funcionants, presenten més aspecte invasiu respecte ACTH ($p<0,01$) i una tendència respecte les acromegàlies ($p=0,064$), mentre que en les malalties de Cushing els neurocirurgians tenen una major impressió d'exèresis total complerta ($p<0,05$ vs NF).

L'abordatge quirúrgic per craniotomia, va acompanyat amb un major nombre de complicacions postquirúrgiques respecte l'abordatge transesfenoidal (100% vs 39%, $p<0,05$)

El baix tamany mostrat, per tractar-se de patologies poc freqüents i amb un nombre reduït de complicacions, no ens permet trobar variables que de manera significativa puguin ser predictores d'aparició de complicacions i per tant poder-les prevenir o actuar amb conseqüència.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

- 1.- Dekkers et al. Mortality in Patients treated for Cushing's disease is increased, compared with patients treated for nonfunctioning pituitary macroadenoma. *J Clin. Endocrinol. Metabolism*, 92: 976-981, 2007.
- 2.- Ausiello et al. Postoperative assessment of the patient after transsphenoidal pituitary surgery. *Pituitary* 11:391-401, 2008.
- 3.- Webb et al. Recovery of Hypopituitarism after Neurosurgical Treatment of Pituitary Adenomas. *J Clin Endocrinol Metabolism*, 84:3696-3700, 1999.
- 4.- Barahona et al. Determinants of neurosurgical outcome in pituitary tumors. *J Endocrinol. Invest.* 28:787-794, 2005.
- 5.- Ambrosi B et al. Evaluation of haemostatic and fibrinolytic markers in patients with Cushing's syndrome and in patients with adrenal incidentaloma. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2000;108(4):294-8.
- 6.- Biermasz NR et al. Morbidity after long-term remission for acromegaly: persisting joint-related complaints cause reduced quality of life. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 May;90(5):2731-9.
- 7.- Boscaro M et al. Approach to the patient with possible Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Sep;94(9):3121-31.
- 8.- Cozzi R et al. Primary treatment of acromegaly with octreotide LAR: a long-term (up to nine years) prospective study of its efficacy in the control of disease activity and tumor shrinkage. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Apr;91(4):1397-403.
- 9.- Erem C et al. Blood coagulation and fibrinolysis in patients with Cushing's syndrome: increased plasminogen activator inhibitor-1, decreased tissue factor pathway inhibitor, and unchanged thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor levels. *J Endocrinol Invest.* 2009 Feb;32(2):169-74.
- 10.- Freda Pu et al. Long-term endocrinological follow-up evaluation in 115 patients who underwent transsphenoidal surgery for acromegaly. *J Neurosurg.* 1998 Sep;89(3):353-8.
- 11.- Kristof RA et al. Incidence, clinical manifestations, and course of water and electrolyte metabolism disturbances following transsphenoidal pituitary adenoma surgery: a prospective observational study. *J Neurosurg.* 2009 Sep;111(3):555-62.
- 12.- Van Zaane B et al. Hypercoagulable state in Cushing's syndrome: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Aug;94(8):2743-50.
- 13.- Hensen J et al. Prevalence, predictors and patterns of postoperative polyuria and hyponatraemia in the immediate course after transsphenoidal surgery for pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 50:431-439, 1999.
- 14.- Oruçkaptan H et al. Pituitary adenomas: results of 684 surgically treated patients and review of literature. *Surg Neurol*, 53:211-9; 2000.
- 15.- Nemergut et al. Predictors of diabetes insipidus after transsphenoidal surgery: a review of 881 patients. *J Neurosurg* 103:448-454, 2005.
- 16.- Ciric et al. Complications of transsphenoidal surgery: results of a national survey, review of the literature, and personal experience. *Neurosurgery*, 40:225-236. 1997.
- 17.- Buchfelder M et al. Surgical treatment of pituitary tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*; 23

(5):677-92, 2009.

18.- Wilson CB et al. Transsphenoidal microsurgical removal of 250 pituitary adenomas. J Neurosurg 48: 13-22, 1978.

19.- Weiss M et al. Pituitary tumors: An endocrinological and neurosurgical challenge. Clin Neurosurg 39:114-122, 1992

20.- Swearingen B et al. Long-Term Mortality after Transsphenoidal Surgery and Adjunctive Therapy for Acromegaly. J of Clin Endocrinol and Metabolism, 83: 3419-3426, 1998.

21.- Abbassioun K et al. A prospective analysis of 151 cases of patients with acromegaly operated by one neurosurgeon: a follow-up of more than 23 years. Surgical Neurology, 66: 26-31, 2006.

22.- Nomikos P et al. The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical 'cure'. Eur J of Endocrinology; 152: 379-387, 2005.

ANNEX 1:

TAULES

TAULA 1.- Característiques i antecedents patològics dels pacients.

CARACTERÍSTIQUES PACIENTS	No funcionant (n=40)	Acromegàlia (n=27)	Cushing (n=27)	p
Homes (n=39)	19 (47,5%)	12 (44,4%)	8 (29,6%)	ns
Dones (n=55)	21 (52,5%)	15 (55,6%)	19 (70,4%)	ns
Edat a la 1ª cirurgia (anys)	52,4 ± 15,1	45,5 ± 13,7	40,1 ± 15,3	<0,01
Hàbit tabàquic (n=21)	4 (11,4%)	10 (38,5%)	7 (25,9%)	ns
Hàbit enòlic (n=3)	2 (5,7%)	1 (3,8%)	0 (0%)	ns
ANTECEDENTS PATOLÒGICS				
Diabetis mellitus (n=13)	3 (7,5%)	4 (14,8%)	6 (22,2%)	ns
Hipertensió arterial (n=32)	8 (20%)	8 (29,6%)	16 (59,3%)	<0,01
Dislipèmia (n=25)	14 (35%)	5 (18,5%)	6 (22,2%)	ns
Cardiopatia isquèmica (n=4)	3 (7,5%)	0 (0%)	1 (3,7%)	ns
SAHOS (n=8)	1 (2,5%)	5 (18,5%)	2 (7,4%)	0,068
AVC (n=1)	1 (2,5%)	0 (0%)	0 (0%)	ns
Hepatopatia (n=4)	3 (7,5%)	1 (3,7%)	0 (0%)	ns
Sdo ansiós depressiu (n=5)	2 (5%)	2 (7,4%)	1 (3,7%)	ns
Obesitat (n=13)	5 (12,5%)	2 (7,4%)	6 (22,2%)	ns
Altres endocrinopaties (n=12)	5 (12,5%)	4 (14,8%)	3 (11,1%)	ns

TAULA 2. Motius de consulta segons cada tipus secretor.

MOTIUS DE CONSULTA	Global (n=94)	No funcionant (n=40)	Acromegàlia (n=27)	Cushing (n=27)	p
Disminució líbido (n=5)	5,3%	4 (10%)	0 (0%)	1 (3,7%)	ns
Dèficit visual (n=20)	21,3%	20 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	<0,001
Cefalea (n=20)	21,3%	15 (37,5%)	5 (18,5%)	0 (0%)	<0,001
Apoplexia hipofisària (n=2)	1,1%	1 (2,5%)	0 (0%)	0 (0%)	ns
Hipersecreció hormonal (n=47)	50,0%	1 (2,5%)*	21 (77,8%)	25 (92,6%)	<0,001
Hiposecreció hormonal (n=5)	5,3%	5 (12,5%)	0 (0%)	0 (0%)	<0,05
Galactorrea/amenorrea (n=12)	12,7%	6 (15%)	5 (18,5%)	1 (3,7%)	ns
Casual (n=6)	6,3%	4 (10%)	0 (0%)	2 (7,4%)	ns
Altres (n=4)	4,2%	2 (5%)	2 (7,4%)	0 (0%)	ns

*El cas d'hipersecreció hormonal en el tumor no funcionant, és degut a hiperprolactinèmia secundària a compressió de la tija hipofisària pel macroadenoma.

TAULA 3. Característiques dels pacients (sexe, antecedents patològics) i de la malaltia hipofisària (tipus secretor, tamany tumoral, tipus de cirurgia) segons l'aparició o no de complicacions al primer mes postquirúrgic.

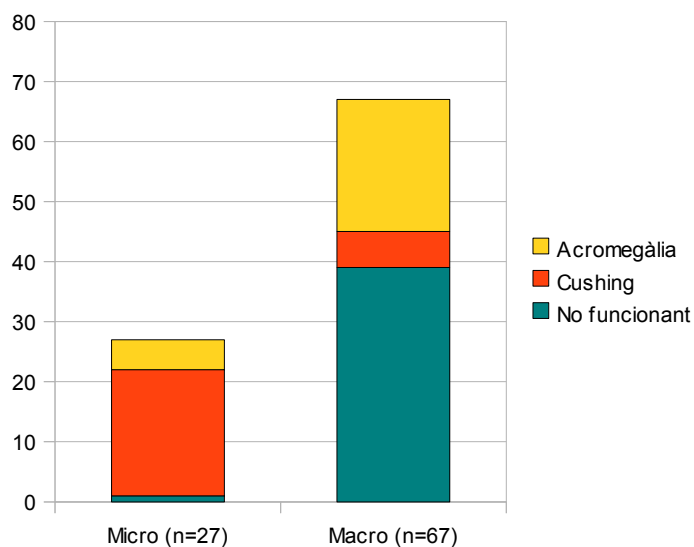
VARIABLES ANALITZADES	NO complicació (n=54)	SI complicació (n=49)	p
Sexe i tabac:			
Homes (n=40)	25 (64,1%)	14 (35,9%)	ns
Dones (n=55)	29 (52,7%)	26 (47,3%)	ns
Tabac (n=21)	10 (47,6%)	11 (52,4%)	ns
Mida del tumor			
microadenoma (n=23)	14 (60,9%)	9 (39,1%)	ns
macroadenoma (n=67)	37 (55,2%)	30 (44,8%)	ns
no visible (n=4)	3 (75%)	1 (25%)	ns
Tipus de cirurgia:			
Adenomectomia TE (n=89)	54 (60,6%)	35 (39,3%)	<0,05
craniotomia (n=4)	0 (0%)	4 (100%)	<0,05
Tipus secretor:			
No funcionant (n=40)	23 (57,5%)	17 (42,5%)	ns
Acromegàlia (n=27)	17 (63%)	10 (37%)	ns
Cushing (n=27)	14 (51,9%)	13 (48,1%)	ns
Antecedents patològics:			
Diabetis mellitus (n=13)	8 (61,5%)	5 (38,5%)	ns
Hipertensió arterial (n=32)	19 (54,9%)	13 (40,6%)	ns
Dislipèmia (n=25)	14 (56%)	11 (44%)	ns
Cardiopatia isquèmica (n=4)	2 (50%)	2 (50%)	ns
SAHOS (n=8)	5 (62,5%)	3 (37,5%)	ns
AVC (n=1)	1 (100%)	0 (0%)	ns
Hepatopatia (n=4)	3 (75%)	1 (25%)	ns
Extensió extraselar RM (n=69)	36 (52%)	33 (47,8%)	0,086
Dèficit hormonal previ (n=22)	13 (59%)	9 (40,9%)	ns

TAULA 4. Anàlisi de les complicacions al 1º mes postcirurgia comparant els tres grups de pacients.

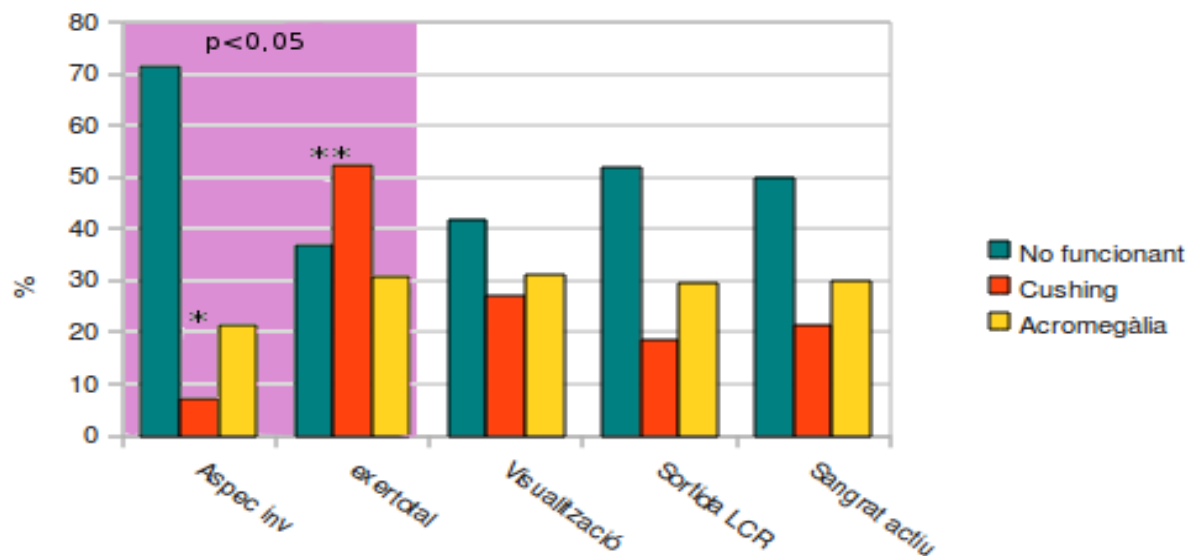
COMPLICACIONS 1º MES	No funcionant (n=27)	Acromegàlia (n=14)	Cushing (n=17)	p
Diabetis insípida transitòria (n=22)	7 (17,5%)	5 (18,5%)	10 (37,0%)	0,071 (ACTH vs NF)
Diabetis insípida definitiva (n=3)	3 (7,5%)	0 (0%)	1 (3,7%)	ns
rinorrea transitòria (n=2)	0 (0%)	2 (7,4%)	0 (0%)	ns
Insuficiència suprarrenal aguda (n=1)	0 (0%)	1 (3,7%)	0 (0%)	ns
Fístula de LCR (n=7)	3 (7,5%)	4 (14,8%)	0 (0%)	0,055 (GH vs ACTH)
Meningitis (n=2)	2 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	ns
Hiponatremia greu (n=2)	2 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	ns
Convulsió (n=2)	2 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	ns
Neumotòrax (n=2)	2 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	ns
AVC isquèmic (n=1)	1 (2,5%)	0 (0%)	0 (0%)	ns
exitus (n=1)	1 (2,5%)	0 (0%)	0 (0%)	ns
epistaxis (n=1)	1 (2,5%)	0 (0%)	0 (0%)	ns
paràlisi facial perifèrica (n=1)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3,7%)	ns
hematoma subocular (n=1)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3,7%)	ns
tromboembolisme pulmonar (n=1)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3,7%)	ns
hidrocefàlia (n=1)	1 (2,5%)	0 (0%)	0 (0%)	ns
neumoencèfal (n=3)	2 (5%)	0 (0%)	1 (3,7%)	ns
sinusitis (n=3)	0 (0%)	1 (25%)	2 (7,4%)	0,08 (ACTH vs NF)
infecció (n=1)	0 (0%)	1 (25%)	0 (0%)	ns

GRÀFIQUES

GRÀFICA 1. Mida del tumor segons els tipus secretor ($p<0,001$).



GRÀFICA 2. Impressions del neurocirurgià segons els tipus secretor:

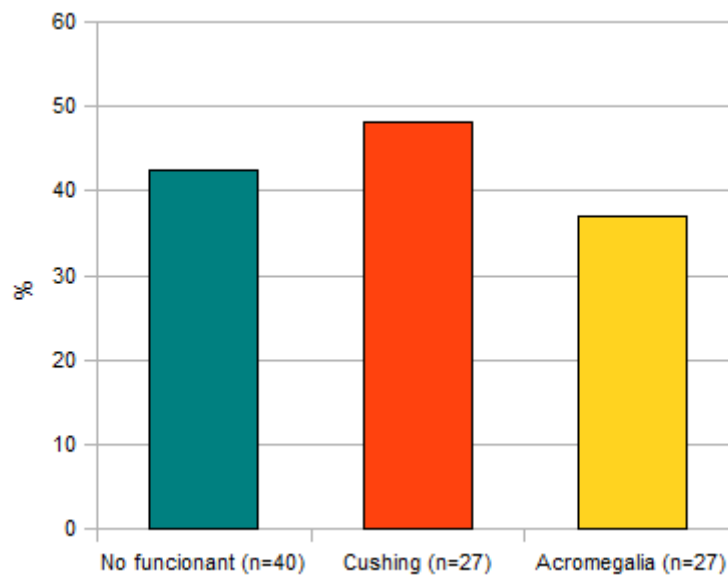


Gràfica 2: També s'observa una tendència a que els tumors no funcionants presenten més aspecte invasiu respecte les acromegàlies ($p<0,068$)

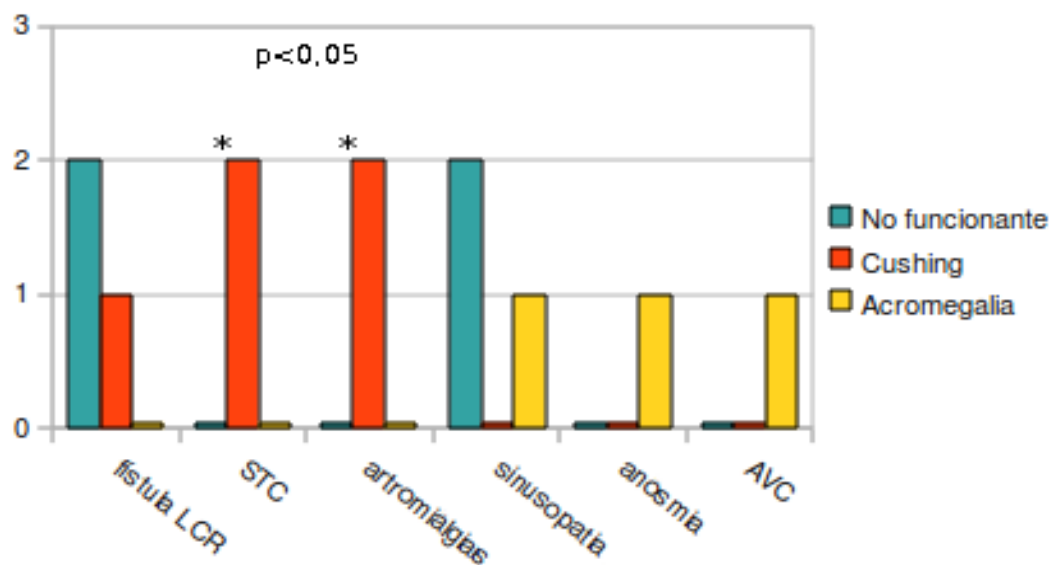
* $p<0,01$ NF vs ACTH, ** $p<0,05$ NF vs ACTH

Aspec inv: aspecte invasiu; exertotal: exèrèsis tumoral total

GRÀFICA 3. Complicacions globals al primer mes segons els diferents tipus secretors (p=ns)



GRÀFICA 4. Tipus de complicacions al llarg del primer any postcirurgia segons el tipus secretor.



Gràfica 4: STC: síndrome de túnel carpià. AVC: accident vascular cerebral.

*Aquestes diferències estadísticament significatives marcades, resulten de fer la comparació entre les malalties de Cushing i els tumors no funcionants.